

**KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN
NACH HEPATITIS EPIDEMICA
IM KINDESALTER**

von

Gisela Berngruber

aus

Stuttgart

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN NACH HEPATITIS EPIDEMICA IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gisela Berngruber
aus
Stuttgart

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. F.C. Sitzmann

Korreferent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 29. April 1974

IN DANKBARKEIT
MEINEN ELTERN
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543108_0037

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. <u>Einleitung und Überblick</u>	2
B. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
a. Probandengut	7
b. Altersverteilung	8
c. Befunde bei früherer Klinikaufnahme	9
d. Probandengut bei der Nachuntersuchung	9
e. Untersuchungsgang	
1. klinische Untersuchung	10
2. Laboratoriumsuntersuchung	10
C. <u>Ergebnisse eigener Untersuchungen</u>	
a. anamnestisch angegebene Beschwerden	12
b. klinische Untersuchungsbefunde	12
c. Laborchemische Untersuchungen	
1. Harnbefunde	13
2. Blutbildbefunde	13
3. Enzymuntersuchungen im Serum	14
4. Leberfunktionsproben	14
D. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	
a. Aussagewert der laborchemischen Untersuchungsergebnisse	16
b. Besprechung der Erkrankungsfälle mit Defektheilung	24
c. Einteilung der möglichen Verlaufsformen der Hepatitis epidemica	31
d. Einteilung der eigenen Ergebnisse der Nachuntersuchung	33
e. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren	39
E. <u>Zusammenfassung</u>	44
F. <u>Literatur</u>	45
G. <u>Anhang: Fragebogen der Nachuntersuchungen</u>	52
H. <u>Lebenslauf</u>	54

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN

nach Hepatitis epidemica im Kindesalter

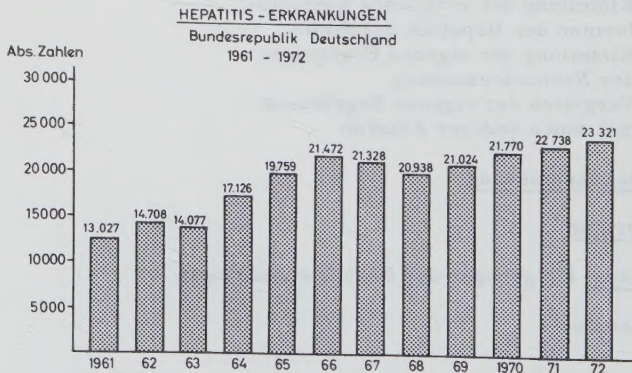
A. Einleitung und Überblick

Neben Tuberkulose und Scharlach gehört die Virushepatitis zu den häufigsten meldepflichtigen Infektionskrankheiten. Sie nimmt während der letzten Jahre stetig zu.

Erkrankungen an Hepatitis epidemica wurden nach dem Bundesseuchengesetz erst ab 1962 meldepflichtig. 1962 sind in der Bundesrepublik einschließlich West-Berlin nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden 14 708 Fälle gemeldet worden, 1972 waren es bereits 23 321.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die Zunahme der Erkrankungsfälle in den Jahren 1962 bis 1972.

Abb. 1: Zahl der Erkrankungen an Hepatitis epidemica in den letzten 10 Jahren. Aus dem Verlauf ist die deutliche Zunahme zu erkennen.



Vergleichszahlen zeigen außerdem, daß die Hepatitis epidemica in der Weltbevölkerung die häufigste akute Erkrankung der Leber darstellt.

Die Erkrankung manifestiert sich in sehr unterschiedlichen klinischen Formen.

Im Kindesalter verläuft sie häufig anikterisch, so daß die Diagnose klinisch vor allem dann nicht gestellt wird, wenn eine stärkere Leberschwellung fehlt.

Die Angaben in der Literatur über die Häufigkeit der anikterischen Verlaufsform der infektiösen Hepatitis schwanken zwischen 1% und 80% (Gros: 50%, Eisenburg: 60%, Hofmann: 1 - 80%). Auffallend ist jedoch, daß die anikterische Hepatitis häufiger im Kindesalter als beim Erwachsenen auftritt.

Im klinischen Verlauf können die infektiöse Virus-Hepatitis (Virus A) und die Serum-Hepatitis (Virus B) sehr ähnlich sein. Sie unterscheiden sich aber charakteristisch in: (30/39)

1. der Inkubationszeit
2. der Art der Übertragung
3. der Dauer der Virusausscheidung
4. der Immunität

Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine Allgemeinerkrankung mit bevorzugter Beteiligung der Leber, mit und ohne Ikterus.

In der Regel handelt es sich um einen hepato-zellulär bedingten Ikterus, der entweder auf einer Störung der Absorption, Konjugation oder auch der Exkretion des Bilirubins beruht.

Die wesentlichen Symptome bestehen zunächst in subjektiven Beschwerden, die meist 4-5 Tage anhalten. Später erst zeigen sich weitere, oft typische Symptome, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind: (44, 47)

Tabelle 1:

Subjektive Beschwerden

Appetitlosigkeit, Übelkeit,
Meteorismus, Bauchschmerzen,
Adynamie mit Nachlassen der all-
gemeinen Leistungsfähigkeit.
Schmerzen im rechten Oberbauch,
Fettkehl.
Bei älteren Kindern depressive
Stimmungslage.

Objektive Befunde

Blasse, graugelbe Hautverfärbung.
Tastbare, in der Konsistenz ver-
mehrte Leber (wichtiges Zeichen, das
aber fehlen kann)
Dunkler Urin, oft heller, selten acho-
lischer Stuhl.
Gelegentlich Splenomegalie.
Evtl. Palmarerythem, Lebersternchen.
Petechiale Blutungsneigung, Ödem-
bereitschaft. Polyurie im Wechsel mit
Anurie.

Die Virushepatitis gilt als eine Infektions-Krankheit mit guter Prognose, wie diesbezügliche Untersuchungen bei Erwachsenen zeigen. Die Ergebnisse sind jedoch unterschiedlich. Es ist zwar bekannt, daß die akute Virus-Hepatitis in etwa 90% der Fälle ausheilt. Unter den verbleibenden 10% verteilen sich etwa 5% auf die chronische Hepatitis, von der wiederum die Hälfte in eine posthepatitische Zirrhose übergeht, und 5% auf eine posthepatitische Hyperbilirubinämie, posthepatitische Cholezystopathie und "Fermentschwäche". (44)

Andere fanden bei Erwachsenen mit überstandener Hepatitis epidemica in 4,9% eine aktiv-chronische, fortschreitende Hepatitis (50).

Nachuntersuchungen aus Frankreich (57) bei 550 Patienten mit überstandener Hepatitis ergaben einen Übergang der akuten Hepatitis in eine chronische Verlaufsform in etwa 7,5%.

Nach Hofmann (25) ist eine chronische Hepatitis nach Hepatitis epidemica mit einer Häufigkeit von 5 - 10% anzunehmen. Als Ätiologie der chronischen Leberparenchym-Erkrankungen ist zu 51,5% eine Virus-Hepatitis anzunehmen. Ein direkter Übergang in eine Leberzirrhose wird für 1 - 3% der Fälle angegeben (50). Untersuchungen von Schneiderbauer in Österreich (44) zeigten, daß nach einem halben Jahr durchschnittlich 80% der Patienten mit Virus-Hepatitis wieder gesund sind, nach 2 Jahren sogar über 90%.

In einer genau kontrollierten Verlaufsstudie bei Erwachsenen mit Hepatitis epidemica, bei der Tastbefund und Funktionsproben verglichen wurden, normalisierten sich: (44)

nach 4 - 6 Wochen	16,3%
nach 6 Monaten	43,7%
nach 3 Jahren	90,9%

Die klinische Erfahrung zeigt, daß bei jüngeren Patienten die Prognose der Hepatitis noch günstiger ist. Andererseits hinterläßt das Überstehen einer Hepatitis im Kindesalter aber keine lebenslange Immunität, so daß eine Zweit-erkrankung und dann ein Übergang in ein chronisch-progredientes Leberleiden damit nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Kindesalter kommt es nach Untersuchungen von Schmidt (25) in etwa 90%, nach Beckmann in 91,3% und nach Bross in 82 - 95% der Hepatitis-Erkrankungen klinisch und anatomisch zu einer Restitutio ad integrum ohne post-hepatitische Folgezustände. Ein Übergang in die chronische Hepatitis im Anschluß an die akute Erkrankung wäre im Kindesalter demnach ebenso wie im Erwachsenenalter mit einer Häufigkeit von 5 - 10% anzunehmen.

Aus diesen Darlegungen ergibt sich für die Pädiatrie die Notwendigkeit, der Hepatitis erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken, vor allem den Krankheitsverlauf sorgfältig zu überwachen, um verzögerte Heilungsverläufe sofort zu erfassen.

Der bei Kindern häufig leichte klinische Verlauf darf also nicht dazu verleiten, stets eine vollständige Ausheilung anzunehmen, denn auch diese klinisch leichten Verläufe können in eine chronische oder rezidivierende Hepatitis übergehen. Als Faktoren, welche die Restitutio ad integrum verzögern oder die Heilung ungünstig beeinflussen, werden bisher angeschuldigt:

1. Körperliche Überanstrengung oder zu frühe körperliche Aktivität nach der Erkrankung (15, 45)
2. Alimentäre Belastung (Fett, Fehl- und Unterernährung)
3. Hunger (Eiweißmangel) (22)
4. Interkurrente Infektionen (46)
5. Impfungen während der Inkubationszeit (38/60)

6. Chronischer Gebrauch von Medikamenten oder Vorschädigung der Leber (40)

7. Biologische Krisenzeit: Pubertät (45)

Hingegen sind epidemiologische, konstitutionelle und immunbiologische Faktoren in ihrer nachteiligen Wirkung auf den Hepatitisverlauf weniger bekannt.

Unterschiedliche Virulenz des infektiösen Agens (*Genius epidemicus*), sein unterschiedliches Verhalten im infizierten Organismus und unterschiedliche (unspezifische oder spezifische) immunpathologisch bedingte Reaktionen des Erkrankten sind vor allem ausschlaggebend für die Prognose. Erkrankungen mit Immundefekten erhöhen die Anfälligkeit für alle Infektionskrankheiten, auch für die Hepatitis (38).

Bislang wurde die Ausheilung und damit das Erlöschen des entzündlichen Prozesses durch die Normalisierung der Werte des Bromthaleintests bestätigt, der 2 - 3 Monate nach der klinischen Heilung meist nochmals überprüft wurde (10, 58).

Eine weitere Bestätigung der Heilung ergibt sich aus der Normalisierung des Verhaltens der einzelnen Serum-Eiweiß-Banden in der Elektrophorese. Nach Sistieren des entzündlichen Prozesses sollte es zu einem Anstieg der zuvor erniedrigten Albuminkonzentration, sowie zu einer Abnahme der erhöhten Gammaglobuline kommen. Das Verhalten der Gamma-Globuline (Ig-A, Ig-M, Ig-G) läßt sich noch gesondert durch die Immunelektrophorese bestätigen (8).

Die prolongierten Verläufe der Hepatitis sind charakterisiert durch den Fortbestand einer noch vergrößerten Leber über einen Monat nach Krankheitsbeginn. Ihr Risiko liegt vor allem in der "zirrhogenen" Entwicklung (11, 12).

Es besteht dann weiterhin eine vergrößerte Leber trotz Abklingen des Ikterus und trotz Normalisierung der biochemischen Befunde, die für eine Cytolyse sprachen.

Indessen bleibt die Exkretion des BSP pathologisch (10, 58).

Die Serumfermente GOT, GPT, GLDH können in ihrer Aktivität schwanken.

Da über die Spätprognose der Hepatitis epidemica im Kindesalter verhältnismäßig wenige Untersuchungsergebnisse vorliegen (45, 47, 56, 59), haben wir an der Poliklinik der Universitäts-Kinderklinik in Erlangen ambulante Nachuntersuchungen bei Kindern vorgenommen, die wegen Hepatitis epidemica in den letzten 12 Jahren stationär behandelt worden waren, insbesondere mit der Fragestellung, inwieweit eine vollständige Heilung der seiner-

zeit durchgemachten Hepatitis festzustellen war bzw. wieviele Defektheilungen der seinerzeit behandelten Kinder vorliegen.

B. Eigene Untersuchungen

a) Probandengut oder an Hepatitis erkrankte Kinder von 1960 bis 1972

Wir bestellten diejenigen Kinder in die Poliklinik ein, die während der letzten 12 Jahre (einschließlich 1960) wegen einer Hepatitis epidemica in der Erlanger Kinderklinik zur stationären Aufnahme kamen. Es waren 276 Kinder. Der größte Teil der zur Nachuntersuchung erschienenen Kinder und Jugendlichen war während der lokalen Epidemien in Ober- und Mittelfranken (1965 und 1967/68) erkrankt.

Unter diesen 276 Kindern befanden sich auch

6 Kinder mit einer überstandenen Serumhepatitis

4 Kinder mit einer chronischen Hepatitis, sowie

1 Kind mit einem Rezidiv einer bereits überstandenen Hepatitis epidemica.

Die Entlassung der seinerzeit erkrankten Kinder mit komplikationslos verlaufener Hepatitis epidemica erfolgte im allgemeinen nach 4 - 6 Wochen stationären Aufenthaltes. Als Kriterien der klinischen Ausheilung wurden angesehen:

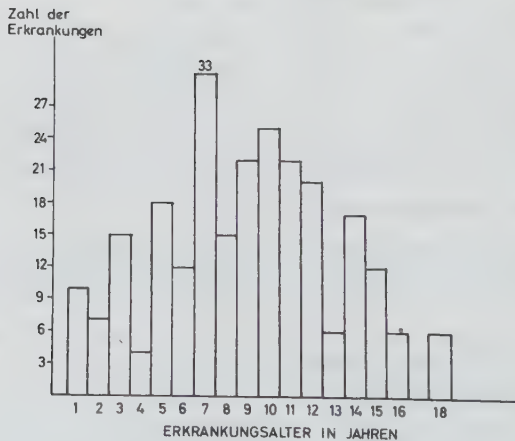
1. Rückgang der Leberschwellung
2. Normalisierung der wichtigsten laborchemischen Befunde, vor allem des Bilirubins, der Transaminasen und der sehr empfindlichen Bromthalein-Probe.
3. Fehlende Urobilinogen-Ausscheidung im Urin
4. Subjektives Wohlbefinden

Im allgemeinen sollten die Kinder nach der Klinikbehandlung noch eine halb- bis einjährige körperliche Schonung und eine fettarme Diät einhalten. Die Eltern wurden stets auf die Bedeutung weiterer ambulanter Kontrollen hingewiesen, um die Virushepatitiden, die nach Normalisierung der Laborbefunde weiterschwenen, so früh wie möglich zu erfassen.

b. Altersverteilung

Die Hepatitis epidemica manifestierte sich in diesem Krankengut am häufigsten im Alter zwischen 5 und 12 Jahren, also vorwiegend im Schulalter. Mehr als die Hälfte der von uns untersuchten Kinder erkrankte zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr (im 7. Lebensjahr 33 Erkrankungen, zwischen 1. und 6. Lebensjahr insgesamt 62 Erkrankungen, im Alter über 13 Jahren 41 Erkrankungsfälle).

Abb. 2: Altersverteilung der Kinder mit Hepatitis epidemica, die zur Nachuntersuchung einbestellt worden waren.



- c. Befunde bei früherer Klinikaufnahme (lt. Krankenblatt-Aufzeichnung)
z. Zeitpunkt der akuten Hepatitis

Die damals häufigsten anamnestischen Befunde der 276 Kinder waren:

1. Erbrechen	163
2. Urinverfärbung	162
3. Übelkeit	159
4. Inappetenz	153
5. Ikterus	148
6. Druckgefühl im re. Epigastrium	129
7. Stuhlveränderungen (Obstipation, Enteritis, entfärbter Stuhl)	121
8. Fieber	81
9. Mattigkeit	81
10. Juckreiz	11

Bei einigen Kindern bestanden neben der akuten Hepatitis noch andere Infekte bzw. Infektionskrankheiten:

Pharyngitis	34
Tonsillitis	19
Oxyuriasis	11
Mumps	3

d) Probandengut bei der Nachuntersuchung

Unserer Aufforderung an die Eltern von 276 Kindern, diese zu einer Nachuntersuchung vorzustellen, folgten 135 Kinder. Das Alter der Nachuntersuchten schwankte zwischen 6 Monaten und 21 Jahren. Von diesen 135 Probanden wurden seinerzeit

104 als geheilt

32 als gebessert (lt. Angaben aus dem Krankenblatt) aus der Kinderklinik entlassen.

Hinzu kamen noch 4 Kinder im Alter von 7, 11, 12 und 14 Jahren zur Nachuntersuchung, die seinerzeit wegen einer Hepatitis epidemica in auswärtigen Krankenhäusern stationär behandelt worden sind. Die akute Erkrankung dieser 4 Kinder lag im Durchschnitt 4 Jahre zurück. Damit kamen insgesamt 139 Kinder zur Nachuntersuchung.

e) Untersuchungsgang

1. Klinische Untersuchung

Vor Beginn der eigentlichen Nachuntersuchungen ließen wir von den Eltern in der Poliklinik einen Fragebogen ausfüllen, der Aufschluß über das Allgemeinbefinden des Kindes geben sollte, unter besonderer Berücksichtigung von Speisenverträglichkeit und Beschwerden, die mit der überstandenen Hepatitis in Zusammenhang stehen könnten. Diese Fragen wurden aber zusätzlich genau mit der Mutter oder dem Patienten selbst durchbesprochen (Einzelheiten s. beiliegenden Fragebogen). Dann folgte eine genaue klinische Untersuchung, bei der besonderer Wert auf die Inspektion der Haut und Skleren, sowie Palpation von Leber und Milz gelegt wurde.

2. Laboratoriumsuntersuchung

An die klinische Untersuchung schlossen sich bei jedem Kind folgende Laboruntersuchungen an:

a) Harnbefund mit Gallenfarbstoffen

(Bil., Urobilin, Urobilinogen)

b) Blutbild mit Differentialblutbild

Thrombozyten

Reticulocyten

Blutungs- und Gerinnungszeit

BKS

c) Gesamtcholesterin im Serum

d) Transaminasen, Dehydrogenasen, Alkalische Phosphatase

e) Serum-Elektrophorese

f) Funktionsproben:

Bromthaleintest

Galaktosebelastung (oral)

Damit sollten folgende Parameter erfaßt werden:

1. Leberzelleigene Substanzen im Blut (6, 7, 14)
2. Exkretorische Leberfunktion für
 - a. Exogene Substanzen (10, 12)
 - b. Endogene Substanzen (32, 51)
3. Metabolische Verwertung bestimmter Substrate (18, 52)
4. Elektrophorese als Test für die Mesenchymaktivität (8, 27)
5. Eventuelle Beeinträchtigung der Syntheseleistung der Leber (16, 55)

C. Ergebnisse eigener Untersuchungen:

a) Anamnestisch angegebene Beschwerden:

Von den derzeit als geheilt entlassenen Kindern gaben 97 an, vollkommen beschwerdefrei zu sein. Dies konnte auch durch die Ergebnisse der Laboruntersuchungen bestätigt werden.

Über mögliche posthepatitische Beschwerden klagten 42 Kinder. Sie gaben im Fragebogen folgende Symptome an:

1. Unverträglichkeit von fetten Speisen	37
2. Inappetenz	20
3. Durchfälle	8
4. Fett- und Fleischkekel	7
5. Erbrechen (nüchtern und nach dem Essen)	6
6. Übelkeit " " " " "	5
7. Oberbauch-Beschwerden	5
8. Mattigkeit	4
9. Größere Anfälligkeit gegen Infektionskrankheiten	2
10. Obstipation	1
11. Kopfschmerzen	1
12. Unklare Fieberschübe	1

b) Klinische Untersuchungsbefunde:

Ein klinisch pathologischer Organbefund konnte nur in wenigen Fällen erhoben werden. Bei 12 Kindern war die Leber zu tasten. Bei 8 Kindern war sie maximal eben um 1 QF, in 1 Fall um 2 QF schmerzhaft und bei 2 Kindern sogar um 3 QF vergrößert tastbar. Zusätzlich zu einer Lebervergrößerung um 4 QF konnte bei einem Jungen noch eine um 3 QF vergrößerte Milz festgestellt werden.

Hautsymptome, wie sie bei einer chronischen Hepatitis und Zirrhose häufig auftreten (Naevi, Palmar- und Plantarerythem), konnten dabei nur in einem Fall festgestellt werden.

Bei dem Jungen fanden sich Spider-Naevi an den Handinnenflächen, im Gesicht und am Stamm.

Subikterische Skleren oder eine Gelbfärbung der Haut waren bei keinem der Kinder auffällig, lediglich 2 Kinder waren besonders blaß. Im Blutbild konnte eine Anaemie nachgewiesen werden: Erythrozyten 2,9 Mill. und 3,1 Mill.

Es erscheint jedoch fraglich, ob diese Anaemie mit der durchgemachten Hepatitis im Zusammenhang steht.

c) Laborchemische Untersuchungen:

1. Harnbefunde

Die Harnbefunde (Urobilinogen, Urobilin und Bilirubin) waren, außer bei 2 Kindern, sämtlich normal. Gering positive Urobilinogen-Nachweise in 2 Fällen waren nicht hepatogen bedingt, sondern wahrscheinlich auf den Nüchternzustand der nachuntersuchten Kinder zurückzuführen.

2. Blutbildbefunde mit Thrombozyten

Retikulozyten

Blutungs- und Gerinnungszeit

BKS

Mit Ausnahme der beiden bereits erwähnten anämischen Kinder, bei denen die Hepatitis 2 bzw. 4 Jahre zurücklag, fand sich noch bei einem Kind eine Anaemie. Die Erythrozyten waren mit 3,6 Mill. deutlich vermindert.

Eine Leukopenie konnte in keinem Fall festgestellt werden. Eine Leukozytenvermehrung (Leuko: 11 000) fand sich, bei sonst normalem Blutbild, bei einem 14jährigen Mädchen. Bei einem Jungen mit deutlichem pathologischen Organbefund (Leber 4 QF, Milz 3 QF vergrößert) bestand bei 6 Nachuntersuchungen eine Thrombopenie. Die Thrombozytenwerte lagen zwischen 75 000 und 100 000/cmm. Der Blutgerinnungsstatus war normal. Nur bei 1 Kind fand sich eine Retikulozytose von 16 p/oo.

Die Blutbilder der übrigen Kinder waren insgesamt normal, ebenso lagen die Werte der Blutungs- und Gerinnungszeit im Normbereich. Das Auftreten einer Panmyelopathie konnte in keinem Fall beobachtet werden.

Die BKS war bei 18 Probanden erhöht (Höchstwerte 58/120). Die leicht bis stark erhöhten Werte bei 10 Probanden waren aber auf eine gerade ablaufende Infektion des Nasen-Rachen-Raumes (Rhinitis, Halsentzündung, vereiterte Mandeln) zurückzuführen.

3. Enzymuntersuchungen im Serum: (bestimmt mit der Biochemica-Test-Combination von Boehringer)

Pathologische Werte für die Enzyme GOT, GPT, LDH und GLDH konnten in 6 Fällen nachgewiesen werden. Die Höchstwerte lagen dabei für die GOT: 140 mU/ml, GPT: 230 mU/ml, LDH: 720 mU/ml und GLDH: 65,4 mU/ml. Die Werte der ICDH lagen insgesamt im Normbereich.

Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (untersucht im kinetischen Test Boehringer Testsatz) mit Werten von 158 bzw. 300 mU/ml konnte bei 2 Kindern gefunden werden. Die Werte bei den übrigen Kindern lagen, unter Berücksichtigung der altersgemäßen Schwankungsbreite (⁵¹), insgesamt im Normbereich. Eine isolierte Cholinesterase-Erniedrigung war in 2 Fällen zu messen (max. 1170 mU/ml). Eine pathologische, erniedrigte Cholinesterase-Aktivität allein ist aber noch kein Beweis für einen Leberparenchymschaden oder eine Fettleber, zumal alle übrigen Enzymwerte dieser Kinder mit pathologischen Cholinesterase-Werten im Normalbereich lagen.

4. Leberfunktionsproben:

Cholesterin im Serum (bestimmt nach der Methode von Liebermann-Burchard)

Die Werte des Serum-Cholesterins lagen insgesamt im Bereich der Norm, mit Ausnahme von 2 Erhöhungen: 240 bzw. 290 mg%.

Bei der Bestimmung der einzelnen Serum-Eiweißfraktionen (Elektrophorese) fand sich bei 7 Kindern eine deutliche Abnahme der Albuminfraktion (max. 46 rel.%), bei 8 Kindern zeigte sich eine deutliche Gamma-Globulinvermehrung (max. 31 rel.%).

Die orale Galaktosebelastung fiel in 8 Fällen pathologisch aus (max. Wert n. 60 Min.: 85,5 mg/100 ml).

Eine Ausscheidungsstörung der Leber für den Teststoff Bromsulfophtalein zeigte die BSP bei 7 Kindern, der Höchstwert lag bei 5 mg/100 ml! Die Befunde sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Art der Unter- suchung	Insgesamt pathologisch	Isoliert pathologisch	Pathologischer Höchstwert
<u>Harnbefund:</u>			
Ubg.	4 +/+	2 +/+	-
Urobil.	-	-	-
Bil.	-	-	-
<u>Blutbild:</u>			
Ery. vermindert	3	2	2,9 Mill.
Leuko. erhöht	1	1	11 000
Thrombozytopenie	1		75 000
Retikulozytose	1		16%
<u>Cholesterin i.S.</u>			
erhöht:	2		290 mg%
<u>Alk. Phosphat.</u>			
erhöht:	2		300 mU/ml
<u>GOT:</u>	11		140 "
<u>GPT:</u>	11		230 "
<u>LDH:</u>	11		720 "
<u>GLDH:</u>	10		65,4 "
<u>IDH:</u>	-		-
<u>Ges. Bil.:</u>	7	1	2,35 mg/100 ml
<u>Cholinesterase:</u>			
erniedrigt:	7	2	1170 mU/ml
<u>BKS:</u>	18	10	58/120

Tabelle 2: (Fortsetzung) Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Art der Untersuchung	Insgesamt pathologisch	Isoliert pathologisch	Pathologischer Höchstwert
<u>Galaktosebelastung</u>			
(Wert n. 60 Min.)	8		85,8 mg/100 ml
<u>Bromthaleintest:</u>	7		5,0 mg/100 ml
<u>Ges. Eiweiß:</u>			
erhöht:	1		9,6 g/100 ml
<u>Albumin:</u>			
erniedrigt:	7		46 rel. %
<u>Alpha-1-Glob.:</u>			
erniedrigt:	1		kleiner 1
<u>Gamma-Globulin:</u>			
erhöht:	8		31 rel. %

D. Besprechung der Ergebnisse

a) Aussagewert der laborchemischen Untersuchungsergebnisse

Um die Ergebnisse unserer Untersuchungen beurteilen zu können, muß man den Aussagewert der einzelnen laborchemischen Methoden kennen.

Das klinisch-chemische Standardprogramm zur Erfassung eines Leberzellschadens gibt Aufschluß über die wichtigsten Partialfunktionen der Leber:

1. der Zellintegrität (6, 7, 14)
2. der Sekretionsleistung (10, 32, 51)
3. der Entgiftungs- und Speicherfunktion (18, 52)
4. der Mesenchymaktivität (8, 27)
5. der Syntheseleistung (16, 55)

ad 1) Zellintegrität

Parameter für die Integrität der Leberzellen sind die Enzymaktivitäten. Routinemäßig werden meist nur die Transaminasen GOT und GPT bestimmt, jedoch sollten zusätzlich noch die Dehydrogenasen LDH, GLDH (evtl. auch SDH) untersucht werden (6, 19, 24).

GOT: Die Glutamat-Oxalat-Transaminase ist ein ubiquitäres Enzym, das fast in allen Organen, besonders aber in der Leber, Niere und im Gehirn, sowie im Herzmuskel und in der Skelettmuskulatur vorkommt. Das Enzym existiert in zwei molekularen Spezies: Als M-GOT, die in den Mitochondrien lokalisiert ist und klinisch vorwiegend bei Nekrosen ins Plasma übertritt. Als C-GOT, die im Cytoplasma gelöst vorkommt und schon bei relativ geringen Permeabilitätsstörungen ins Plasma übertritt.

GPT: Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase ist organspezifischer und vor allem in der Leber lokalisiert. Ihre biologische Aufgabe liegt in der Gluconeogenese.

Nur eine gleichzeitige Bestimmung von GOT und GPT machen eine klinisch-biochemische Verdachtsdiagnose möglich, wobei die Höhe der Abweichung von der Norm und die Relation von GOT zu GPT zueinander Rückschlüsse auf die Art der Leberschädigung zulassen. So spricht man bei stark erhöhten Transaminasen nach EGGSTEIN u. MIT von zwei verschiedenen Enzymmustern, dem Nekrosetyp und dem Hepatitistyp (14).

Nekrosetyp: GOT > GPT, LDH und GLDH sehr erhöht.

Hepatitistyp: GOT < GPT, LDH und GLDH wenig erhöht.

Von diesen relativ typischen Enzymkonstellationen leiten sich vergleichbare Muster mit geringgradigen bis nur angedeuteten Enzymerhöhungen ab.

Bei der Leberzirrhose findet man oft eine "Verkleinerung" des Nekrosetyps, bei der chronischen Hepatitis, Fettleber und medikamentös toxischen Schäden das Enzymmuster vom Hepatitistyp.

Die Übergänge zwischen beiden Enzymmustern sind bei den akuten, vor allem aber bei den chronischen Hepatopathien fließend. In ähnlicher Weise versuchte schon DE-RITIS, aus dem Verhältnis der Transaminasen GOT/GPT

eine Aussage über die Art der Leberzellschädigung zu machen.

De-Ritis-Quotient:

GOT/GPT < 1 = akute Hepatitis

GOT/GPT > 1 = Leberzellnekrose, Zirrhose.

Für das Kindesalter gelten diese Beurteilungen des De-Ritis-Quotienten oft nicht.

Selbstverständlich müssen weitere klinische Beobachtungen und biochemische Kenngrößen für die Erhebung der Diagnose hinzugezogen werden. Beim Hepatistyp ist stets an die anikterisch verlaufende Form (10-60%) mit normalen oder nur wenig erhöhten Bilirubinwerten zu denken.

LDH: Die Laktat-Dyhydrogenase katalysiert die Reaktion $\text{Pyruvat} + \text{NADH}_2 \rightarrow \text{Laktat} + \text{NAD} + \text{H}^+$.

Da es sich hier um eine Schlüsselreaktion der Glykose handelt, kommt das Enzym in allen Zellen vor, vor allem in Geweben und Organen mit hohem Sauerstoffverbrauch, und Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel (Herz, Gehirn). Es ist ebenso typisch für Organe mit hoher aerober Glykolyse, wie etwa dem Skelettmuskel, der Leber und dem Nierenmark. Entsprechend seinem ubiquitären Vorkommen in allen Organen kann die LDH-Konzentration bei verschiedenen Krankheiten recht hohe Werte aufweisen. Nur in Ausnahmefällen hat ihre Zunahme eine direkte diagnostische Bedeutung.

GLDH: Die Glutamat-Dehydrogenase, vornehmlich in den Mitochondrien der Leber, in geringerem Maße in Niere und Gehirn lokalisiert, zeigt vor allem bei Leberzellnekrosen einen Anstieg ihrer Aktivität im Serum. Ihre Bestimmung dient der Differentialdiagnose des Ikterus und vor allem zur Abschätzung des Ausmaßes der Leberzellnekroserate. Ein differentialdiagnostischer Wert wird dem Quotienten $\frac{\text{GOT} + \text{GPT}}{\text{GLDH}}$ zugesprochen.

Da bei akuten entzündlichen Vorgängen in der Leber die Transaminasen im Serum überwiegen, werden bei der akuten Hepatitis Werte dieses Quotienten über 50, bei akutem Schub der Zirrhose Werte zwischen 30 und 40 gefunden. Diese Befunde werden aber immer mehr angezweifelt.

SDH: Das Enzym Sorbit-Dehydrogenase, vornehmlich in der Leber vorkommend, wird als leberspezifisches Ferment angesehen. Im Serum Gesunder ist keine Aktivität nachweisbar. Trotz seiner hohen Organspezifität eignet sich ihre Aktivitätsmessung nicht zur Frühdiagnose, Verlaufskontrolle und Differentialdiagnose.

Bei der Hepatitis fällt der Zeitpunkt der Höchstwerte (10 - 20 mU/ml) mit denen der Transaminasen zusammen. Nach dem Höhepunkt der Erkrankung zeigt sich ein rascher Abfall, in den meisten Fällen bis zur Norm.

Bei Leberzirrhose und chronischer Hepatitis ist eine kaum meßbare Erhöhung (etwa 25%) festzustellen.

ICDH: Die Isocitratdehydrogenase gehört als Enzym des Citronensäure-Cyclus zu den Hauptketten-Enzymen des intermediären Stoffwechsels. Die höchste Aktivität findet sich in der Leber, aber auch Herz- und Skelettmuskulatur, Niere und Magenschleimhaut enthalten beträchtliche ICDH-Aktivitäten.

Das Hauptanwendungsgebiet der ICDH-Bestimmung im Serum sind die Lebererkrankungen:

Bei der akuten Hepatitis kommt es in der ersten Phase zu ICDH-Anstiegen auf durchschnittlich das 10- bis 20fache der Norm (Normalwert: bis 7 mU/ml), bei komplikationslosem Verlauf kehren die ICDH-Aktivitäten innerhalb von ca. 3 Wochen in den Normbereich zurück.

Bei Verschlußikterus werden meist nur gering oder nicht erhöhte Werte gefunden.

Bei Leberzirrhose, außerhalb eines akuten Schubes, sind die ICDH-Aktivitäten selten auf mehr als das 2- bis 4fache der Norm erhöht. Die höchsten Aktivitäten wurden bei akuten Vergiftungen, z.B. mit Tetrachlorkohlenstoff gefunden.

ad 2) Sekretionsleistung

Die Ausscheidungskapazität der Leber läßt sich ebenfalls als Parameter der Parenchymschädigung heranziehen. Dabei handelt es sich um den Vorgang einer endogenen Clearance, wenn körpereigene Stoffe zeit- und mengengerecht ausgeschieden werden (19, 32).

a) Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase gilt als sog. Exkretions-Enzym, da sie durch die Leberzelle in die Galle ausgeschieden wird. Ein Anstieg der Enzym-Aktivität im Serum infolge Rückstau ins Blut gilt als zuverlässiges Kriterium für das Bestehen einer Cholestase. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Anstieg der AP und dem des Bilirubins, jedoch zwischen der AP und dem Verschlußgrad. Bereits bei geringgradiger, partieller Abflußstörung steigt die AP an, aber auch bei einer Hepatitis mit cholestatischem Einschlag, bei medikamentös bedingter Cholestase, sowie bei der biliären Zirrhose. (51)

b) Bilirubin

Da der Bilirubinwert von dem Ausmaß des Erythrozytenzerfalls, der Konjugationsfähigkeit der Leberzelle und ihrer Exkretionsleistung, aber auch von der Gangbarkeit der Gallenwege und von der Rückresorptionsquote abhängt, ist die Bilirubinbestimmung im Serum ein komplexer Lebertest, wenn auch die Exkretionsleistung der Leberzelle - im Sinne einer endogenen Clearance - im Vordergrund steht.

Indikation zur Bestimmung des Bilirubins ist unter anderem die Verlaufskontrolle von akuten und chronischen Leber- und Gallenwegserkrankungen, sowie die Erkennung von funktionellen und posthepatitischen Hyperbilirubinaemien. (27)

Vermehrung des Serumbilirubins ist zu finden bei akuter oder chronischer Hepatitis, Leberzirrhose und post-operativer Hyperbilirubinaemie, mit Erhöhung des direkten Bil. und Bilirubinurie, dagegen Vermehrung ausschließlich des indirekten Bilirubins bei funktioneller Hyperbilirubinaemie, posthepatitischer Hyperbilirubinaemie und selten bei einer abklingenden Hepatitis.

c) Bromsulphophtalein-Probe

Die Fähigkeit der Leber, exogene Substanzen auszuschcheiden, kann man mit der Bromsulphophtalein-Probe beurteilen. Es werden 5 mg/kg Körpergewicht i.v. injiziert.

60 Minuten nach der Injektion darf das Serum nicht mehr als 0,2 mg Bromthalein/100 ml Serum enthalten.

Bromthaleintest:

Bromthalein geht, wie durch Elektrophorese-Untersuchungen bestätigt, eine Bindung mit der Albuminfraktion ein. Eine Hypalbuminaemie führt zu einer Ausscheidungsstörung. Diese Probe gibt also Aufschluß über die Ausscheidungsleistung der Leber.

Die Verträglichkeit der BSP war bei allen Kindern gut. Nebenwirkungen lokaler oder allgemeiner Art: Temperaturerhöhungen, Schüttelfrost, Erbrechen, Exanthem oder Schock, wie sie bei Erwachsenen in vereinzelten Fällen beschrieben wurden (58), traten bei unseren Untersuchungen nicht auf.

ad. 3) Entgiftungs- und Speicherfunktion

Die Galaktosebelastungsprobe gibt Aufschluß, wie die Leber mittels der Galaktosestoffwechselenzyme den zugeführten Zucker metabolisch in Glukose umzubauen vermag. (18, 52)

Hauptumsatzort der Galaktose ist die Leber. Bei Galaktosebelastungen wird daher in erster Linie die Kapazität der Leber bestimmt. Da der Galaktoseabbau im Lebercytoplasma lokalisiert ist, läßt sich aus der Galaktoseumsatzrate bzw. aus Veränderungen derselben auf das Redoxpotential des Leberzytoplasmas zurückschließen. Leberschäden lassen sich häufig durch verminderte Galaktosetoleranz frühzeitig erkennen. Bei der Galaktosebelastung handelt es sich eigentlich weniger um eine Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels, sondern letzten Endes um eine Prüfung des Redoxpotentials der Leberzellen. (18)

Als Ursache der Einschränkung des Galaktose-Umsatzes bei Lebererkrankungen wird neben einer Verringerung der Gesamtkapazität des Organs eine Hemmung des den 3. Reaktionsschritt katalysierenden Enzyms - der Uridindiphosphogalaktose - 4 - Epimerase - durch einen relativen Anstieg des NADH - angenommen.

Die Beurteilung der Galaktosewerte im Blut erscheint wesentlich zuverlässiger als die Messung der Galaktoseausscheidung.

Die Zuordnung der humoralen Leberwerte zum Galaktosebelastungstest ergab (nach Untersuchungen von Halsbeck, München), daß das Galaktoseverhalten im Blut einen wesentlich empfindlicheren Parameter für die Leberfunktion darstellt.

Wir haben die orale Galaktosebelastungsprobe seinerzeit vorgezogen, wobei Kinder bis zu 5 Jahren 20 g, Schulkinder 20 - 40 g Galaktose (entspricht 1,75 g/kg Körpergewicht) in Tee nüchtern verabreicht bekamen. Die Blutgalaktosewerte erreichen ein Maximum von 40 - 45 mg% nach 60 Minuten.

Oberhalb dieser Werte sind die Ergebnisse pathologisch und sprechen für einen Leberschaden (akute Hepatitis, chronische Hepatitis, Leberzirrhose). Patienten mit Fettleber haben meistens normale Befunde. Die Ergebnisse dieses Tests korrelieren sehr gut mit denen des Bromthaleintests.

ad 4) Mesenchymaktivität

In der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen hat die Beurteilung der einzelnen Serum-Eiweißfraktionen große Bedeutung.

Sind deren Syntheseort und -modus bekannt, können Konzentrationsänderungen über den Zustand des synthetisierenden Organs Auskunft geben.

Die augenfälligsten Veränderungen finden sich dabei im Bereich der Albumine und der Gamma-Globuline (8).

Bei der akuten Virushepatitis läßt sich häufig eine Vermehrung der Gamma-Globuline beobachten, mit gleichzeitiger Abnahme der Serumalbumin-Konzentration. Diese Hypalbuminaemie tritt jedoch nicht nur bei Leberkrankheiten auf, sondern bei allen Krankheitsprozessen, die mit einer Vermehrung der Globuline des Serums einhergehen. Im allgemeinen ist die Albuminkonzentration um so niedriger, je stärker die Globuline ansteigen. Eine verzögerte Ausheilungstendenz der akuten Hepatitis bzw. ein Übergang in die chronische persistierende Form kündigt sich durch fehlenden oder nur geringen Abfall der Gamma-Globuline an.

ad 5) Syntheseleistung

Die Cholinesterase wird in der Leber synthetisiert, ihre Bestimmung gestattet daher eine Aussage über deren Synthese-Funktion.

Allgemein weist eine Erniedrigung der Serum-Cholinesterase auf eine stärkere Schädigung des Leberparenchyms hin. Die Serum-Cholinesterase ist um so niedriger, je fortgeschrittener das Leberleiden ist. (16)

Die verminderte Veresterungskapazität der Leber läßt sich noch weiter durch die Bestimmung des Ester-Quotienten objektivieren. Die abnorme Senkung des Quotienten

$$\frac{\text{Estercholesterin}}{\text{Ges. Cholesterin}} \times 100 =$$

spricht für einen Ausfall des funktionstüchtigen Leberparenchyms.

In der akuten Phase der Hepatitis führt die Berechnung des Esterquotienten zum sogenannten Estersturz, dessen Ursache in der Verminderung der Serum-Konzentration sämtlicher Faktoren liegt. (16)

Bewertung des Australia-Antigens

Bei der Auswahl unserer laborchemischen Untersuchungen haben wir bewußt auf die Bestimmung des Australia-Antigens verzichtet. Ohne Zweifel ist mit dieser Entdeckung die Diagnostik bereichert worden.

Andererseits ist die Bedeutung des A-Ag bei der Virushepatitis noch umstritten. Zahlreiche Fragen über den Zusammenhang von A-Ag und Hepatitisvirus sind noch nicht zufriedenstellend geklärt. (9, 31, 54)

Unter anderem stehen derzeit folgende Deutungen des A-Ag zur Diskussion:

1. Identität von A-Ag mit dem Virus (31)
2. Nichtinfektiöses Bruchstück der Virusproteinhüllen (13)
3. Antigen-Antikörperkomplex (26)
4. Produkt der Leberzelle (5, 61)

In diesem Zusammenhang muß man zwischen Hepatitis epidemica und der Serum-Hepatitis unterscheiden, denn es ist noch nicht gelungen, im Rekonvaleszentenserum an Hepatitis epidemica Erkrankter Antikörper gegen das A-Ag nachzuweisen, während nach einer Serumhepatitis dies bereits mehrfach gelang.

Prince et al. konnte eine immunologische Identität zwischen A-Ag und einem von ihm im Prodromalstadium der Serumhepatitis nachgewiesenen Antigen beweisen. Inwieweit eine immunologische Schwäche für die beobachtete Persistenz des A-Ag bei einigen Fällen von chronischem Verlauf und bei aggressiven Formen verantwortlich ist, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden. (29) Der besondere Wert der Bestimmung des A-Ag liegt

in der Möglichkeit zur Erfassung potentieller Infektionsquellen bei der Prophylaxe der Transfusionshepatitis. (21, 35, 43).

Für die Diagnostik der akuten Hepatitis, die Rezidivkrankung und die Beurteilung der Progredienz ist die Bestimmung des A-Ag nicht geeignet.

Stellungnahme zur Leberpunktion

Leberpunktionen zur Vervollständigung unserer Diagnostik führten wir nur ausnahmsweise durch. Nach Meinhart u. Mit. zeigen aber die bioptischen Befunde - trotz Normalisierung der wichtigsten Leberfunktionsproben - noch unterschiedlich schwere, für Hepatitis charakteristische Veränderungen (36). Das bedeutet, daß die gemessenen Funktionsstörungen der Leber sich bereits vor der organischen Heilung normalisieren und sich die organische Heilung erst zu einem späteren Zeitpunkt manifestiert. Zu einer Leberpunktion entschieden wir uns lediglich in drei Fällen. Bei diesen Kindern zeigten sich bei durchschnittlich 4 - 5 Nachuntersuchungen innerhalb von 2 Jahren intermittierend erhöhte bis stark pathologische Leberwerte, sowie Funktionsproben, die die Verdachtsdiagnose einer beginnenden posthepatitischen Leberzirrhose nahe legten.

In allen 3 Fällen konnte die Leberbiopsie die Verdachtsdiagnose bestätigen.

Das, wenn auch geringe, Risiko einer "Routine"-Biopsie im Rahmen einer Nachuntersuchung, vor allem bei Kindern mit normalisierter Leberfunktion, lehnen wir aber weiterhin ab.

b) Besprechung der Erkrankungsfälle mit Defektheilung

Bei 11 der nachuntersuchten Probanden wichen also die Ergebnisse der Laboruntersuchungen von den Normalwerten ab, bei 5 Kindern allerdings nur in geringem Umfang. Setzt man diese Einzelwerte miteinander in Beziehung und vergleicht so die gesamte Ergebnisreihe eines jeden der 11 Patienten mit den übrigen Resultaten, so kann man doch zumindest von Grenz- bzw. pathologischen Befunden sprechen, die der Überwachung bedürfen.

Zudem war bei 9 der 11 Kinder die Leber leicht (max. 1 1/2 QF) bis deutlich (max. 4 QF) vergrößert und konsistenzvermehrt, jedoch bei 3 Kindern auch druckschmerzhaft.

Im Falle 1 - 3 handelt es sich um 3 Geschwister im Alter von 17, 19 und 21 Jahren, die 1965 zur stationären Aufnahme kamen, auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern aber nach 3 Wochen frühzeitig, nur gebessert, wieder entlassen wurden. Die ihnen damals dringend angeratene Bettruhe sowie Diät wurden in keinem Falle eingehalten, da die Kinder auf dem elterlichen Hof mithelfen mußten.

Seit ihrer Entlassung hatten sie sich bis zum Sommer 1970 noch keiner Nachuntersuchung unterzogen. Auch die jetzige Nachuntersuchung hielten sie zwar nicht notwendig, erschienen aber trotzdem in der Poliklinik.

Auf diese Kasuistik soll näher eingegangen werden.

Fall 1:

Hans K., jetzt 19 Jahre alt, berufstätig als Autoschlosser. 1965 im Alter von 14 Jahren aus der stationären Behandlung als gebessert entlassen.

Starker Tabak- und Alkoholgenuß (20 - 30 Zigaretten/die, reichlicher Bier- und Schnapskonsum, genaue Menge wurde nicht angegeben!)

Posthepatitische Beschwerden, insbesondere Speisunverträglichkeiten, wurden verneint.

Klinischer Befund:

Leber: 1 QF unter re. RB deutlich tastbar, hart,
konsistenzvermehrt, nicht druckschmerzhaft.
Milz: nicht palpabel. Eine Gelbfärbung der Skleren
und der Haut war nicht vorhanden.

Labor-Werte:

GOT: 26 mU/ml; GPT: 13 mU/ml; LDH: 196 mU/ml;
GLDH: 1,06 mU/ml; IDH: 4,4 mU/ml; SDH: 1,07 mU/ml.
Ges. Bil.: 1,21 mg/100 ml
BKS: 22/48
Cholesterin im Serum: 144 mg/100 ml
Cholinesterase: 1702 mU/ml (U/L)
Galaktosebelastung: 65,7 mg/100 ml
BSP: 0,29 mg/100 ml

Fall 2:

Hildegard K., jetzt 17 Jahre alt, z.Z. kaufmännischer Lehrling, 1965 im Alter von 11 Jahren aus der stationären Behandlung als gebessert entlassen.

Die Patientin war sehr adipös (74 kg bei 1,61 m Körpergröße).

Starker Zigarettenkonsum: 15 - 20 Zigaretten/die.

Die Patientin klagte über häufige Übelkeit nach dem Essen. Eine bestimmte Speisunverträglichkeit konnte sie nicht angeben, jedoch wurde fettes Essen nicht gemieden.

Klinischer Befund:

Leber: Wegen starker Adipositas nicht zu tasten.
1 QF vergrößert (?), aber druckschmerzhaft.
Milz: nicht palpabel. Eine Gelbfärbung der Skleren
und der Haut war nicht vorhanden.

Laborwerte:

GOT: 31 mU/ml; GPT: 14 mU/ml; LDH: 200 mU/ml;
GLDH: 1,3 mU/ml; IDH: 5,6 mU/ml, SDH: 1,9 mU/ml.
Ges. Bil.: 1,28 mg/100 ml
BKS: 20/46
Cholesterin im Serum: 130 mg/100 ml
Cholinesterase: 1468 mU/ml (U/L)
Galaktosebelastung: 84,39 mg/100 ml
BSP: 0,32 mg/100 ml

Fall 3:

Angelika K., jetzt 21 Jahre alt, berufstätig als Verkäuferin, 1965 im Alter von 15 Jahren aus der stationären Behandlung als gebessert entlassen.

Die Patientin hatte öfters bei sich selbst eine leichte Gelbfärbung der Skleren bemerkt, die bei der Nachuntersuchung jedoch nicht festgestellt werden konnte.

Sie klagte über folgende mögliche posthepatitische Beschwerden: Uncharakteristische Oberbauchbeschwerden mit Völlegefühl und Flatulenz, zeitweise starke Obstipation. Eine spezielle Speisunenverträglichkeit wurde verneint. Sie gab an, 10 Zigaretten/die zu rauchen, Alkohol trinke sie "fast nie".

Klinischer Befund:

Leber: 1 QF, derbrandig unter re. RB palpabel, druckschmerzhaft.
Milz: nicht palpabel.

Laborwerte:

GOT: 31,0 mU/ml; GPT: 15,0 mU/ml; LDH: 209,0 mU/ml
GLDH: 1,7 mU/ml; IDH: 4,8 mU/ml; SDH: 2,1 mU/ml.
Ges. Bil.: 1,34 mg/100 ml
BKS: 27/56
Cholesterin im Serum: 146 mg/100 ml
Cholinesterase: 1640 mU/ml
Galaktosebelastung: 62,7 mg/100 ml
BSP: 0,24 n.g/100 ml

Fall 4:

Ruth R. jetzt 17 Jahre alt, Hilfsschülerin, 1967 im Alter von 13 Jahren aus der stationären Behandlung als geheilt entlassen.

Die Patientin, auffallend blaß, ansonsten aber in gutem Az und Ez. Sie machte einen debilen Eindruck, derzeit in der Univ.-Nervenklinik in Behandlung wegen Verdachts auf Psychose und frühkindlichen Hirnschaden. Dort wurde auch eine erhebliche Anaemie festgestellt (Ery: 2,9 Mill.). Das Mädchen klagt seit etwa einem Jahr über folgende mögliche posthepatitische Beschwerden:

Abneigung gegen fette Speisen, insbesondere Fleischkegel, häufige Übelkeit, zeitenweise mit Erbrechen am Morgen.

Klinischer Befund:

Leber: Mit 1 1/2 QF unter re. RB deutlich vergrößert, konsistenzvermehrt, nicht druckschmerzhaft.
Milz: nicht palpabel.

Eine Gelbfärbung der Skleren und der Haut war nicht festzustellen.

Laborwerte:

GOT: 38 mU/ml; GPT: 17 mU/ml; LDH: 230 mU/ml;
IDH: 5,2 mU/ml; SDH: 1,3 mU/ml.
Ges. Bil.: 1,11 n.g/100 ml
BKS: 22/47
Cholesterin im Serum: 144 mg/100 ml
Cholinesterase: 1468 mU/ml
Galaktosebelastung: 68,6 n.g/100 ml
BSP: 0,30 mg/100 ml

Fall 5:

Uwe B., 7 Jahre alt, Schüler, im Oktober 1969 aus der stationären Behandlung als geheilt entlassen.

Der Junge, in reduziertem EZ, wurde 5 Monate nach der Entlassung aus der Kinderklinik auf Grund "hypodynamer-vegetativer Beschwerden" (Mattigkeit, Leistungsschwäche, allgemeine vegetative Labilität) zu einem Erholungsaufenthalt in ein Kinderheim verschickt. Nach Aussage der Mutter wurden alle Kinder sofort "geimpft", nachdem in diesem Heim 2 Fälle von Hepatitis aufgetreten waren. Zu Hause fiel der Mutter eine leichte Gelbfärbung der Skleren auf. Der Junge habe einen kranken Eindruck gemacht. Er klagte über Inappetenz, Übelkeit, Mattigkeit, zeitweise Durchfälle. Eine Verfärbung des Urins und Stuhls hatte die Mutter nicht bemerkt. Der behandelnde Hausarzt verschrieb Bettruhe, Diät (fettarm) und "Leberschutzpräparate".

Bei unserer Nachuntersuchung ging es dem Jungen subjektiv bereits besser, obgleich eine leichte Gelbfärbung der Skleren noch zu erkennen war. Der Junge machte keinen ernstlich kranken Eindruck, er sah aber blaß aus. (Erythrozyten: 3,1 Mill.; Hb: 12,6 g%)

Klinischer Befund:

Leber: Mit 1 QF nur mäßig vergrößert, leicht druckschmerzhaft.
Milz: nicht palpabel.

Laborwerte:

GOT: 60 mU/ml; GPT: 24 mU/ml; LDH: 270 mU/ml; GLDH: 2,9 mU/ml
Ges. Bil.: 1,35 mg/100 ml
BKS: 35/70
Cholesterin im Serum: 120 mg/100 ml
Cholinesterase: 1170 mU/ml
Galaktosebelastung: 85,5 mg/100 ml
BSP: 0,34 mg/100 ml
Ubg. im Harn: +/+

Fall 6:

Andreas, P., jetzt 12 Jahre alt, Schüler.

Bereits im Säuglingsalter (1961) wegen Hepatitis epidemica in einer auswärtigen Klinik behandelt. Dort wurde auch eine Leberbiopsie durchgeführt, die einen Befund im Sinne einer Cholestase (Syndrom der eingedickten Galle) erbrachte. Anschließend Behandlung mit Decortin. In den folgenden Jahren, bis 1969, erfolgte eine nur unregelmäßige Überwachung. In den letzten 3 Jahren erschien der Patient zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in unser Poliklinik.

Ergebnis der letzten Nachuntersuchung im September 1973: Der Junge befand sich in einem guten Allgemeinzustand und machte keinen kranken Eindruck. Posthepatitische Beschwerden, insbesondere Speisunverträglichkeiten, wurden verneint.

Klinischer Befund:

Leber: 4 QF unter re. Rb deutlich konsistenzvermehrt tastbar, nicht druckschmerzhaft.

Milz: Mit 3 QF vergrößert deutlich tastbar.

Auffällig waren Spider naevi im Gesicht, an den Handinnenflächen sowie am Stamm. Ikterus bestand nicht.

Laborwerte:

GOT: 106 mU/ml; GPT: 100 mU/ml; LDH: 400 mU/ml; GLDH: 11,5 mU/ml
Ges. Bil.: 0,8 mg/100 ml
Cholesterin im Serum: 290 mg/100 ml
Alkalische Phosphatase: 300 mU/ml
BKS: 16/36
Galaktosebelastung: 40 mg/100 ml
BSP: 5 mg/100 ml
Thrombozyten: 75 000/mm³
Elektrophorese: Albumin 46 rel. %
 alpha 1 1 "
 alpha 2 12 "
 β 7 "
 gamma 31 "

Alle diese Befunde waren bei allen 6 Nachuntersuchungen bis September 1973 eigentlich unverändert geblieben.

Fall 7:

Berthold S., jetzt 8 Jahre alt, Schüler.

1970 im Alter von 6 Jahren aus der stationären Behandlung als geheilt entlassen.

1971, ein Jahr nach der akuten Erkrankung, traten posthepatitische Beschwerden, wie Erbrechen, Inappetenz und starke Kopfschmerzen auf. Die damals durchgeführte klinische und laborchemische Untersuchung erbrachte kein pathologisches Ergebnis. Im Juni 1972 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme. Der Patient klagte über Bauchschmerzen, häufiges Erbrechen sowie über Gewichtsabnahme.

Es bestand kein Ikterus, die Leber war nicht zu tasten. Die Transaminasen waren deutlich erhöht, die Galaktosebelastung fiel pathologisch aus.

Nach Rücksprache mit den Eltern wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, welche die Verdachtsdiagnose einer Leberzirrhose nach Hepatitis epidemica bestätigte.

Seitdem befindet sich der Junge in regelmäßiger ambulanter Überwachung in der Poliklinik.

Ergebnis der letzten Nachuntersuchung im September 1973: Altersgemäß entwickeltes Kind in gutem AZ und EZ.

Es wurden keinerlei Beschwerden mehr angegeben.

Leber und Milz nicht vergrößert, es bestand kein Ikterus.

Laborwerte:

GOT: 140 mU/ml; GPT: 112 mU/ml; LDH: 480 mU/ml; GLDH: 48 mU/ml
(aktivierter Test)
Cholesterin: 240 mg%
Retikulozyten: 16%

Alle anderen Untersuchungen ergaben normale Werte.

Fall 8 und 9:

Im Falle 8 und 9 handelt es sich ebenfalls um 2 Geschwister, Thomas und Armin, im Alter von 8 und 13 Jahren, die im Juli 1971 in einem auswärtigen Krankenhaus wegen Hepatitis epidemica behandelt wurden. Nach 14tägigem stationären Aufenthalt wurden sie jedoch als gebessert und mit Beschwerden nach Hause entlassen. Bei einer vom Hausarzt empfohlenen Nachuntersuchung im August 1971 in unserer Poliklinik fanden sich, bei subjektivem Wohlbefinden der Kinder, leicht pathologische Serumfermentwerte.

	GOT:	GPT:	GLDH:	LDH:
Thomas:	33	29	4,8	230 mU/ml
Armin:	40	36	5,6	300 "

Im November 1971 erfolgte erneut eine stationäre Aufnahme in die Univ.-Kinderklinik. Die Kinder klagten über Inappetenz, Bauchschmerzen und Durchfälle. Die Lebern waren auf 2-3 QF angeschwollen. Ein Ikterus bestand nicht. Unter 6wöchiger Bettruhe und strenger Diät konnte ein Rückgang der Leberschwellung erreicht werden. Die Transaminasen blieben jedoch gering erhöht.

Bei einer Kontrolluntersuchung im Januar 1972 zeigten sich bei beiden Kindern klinisch und laborchemisch keine pathologischen Befunde. Im Mai 1973, 2 Jahre nach der akuten Erkrankung, ergab eine neuerliche Nachuntersuchung folgende Befunde:

	GOT:	GPT:	GLDH:	LDH:
Thomas:	38	91	10,6	440 mU/ml
Armin:	45	148	27,8	720 "

Elektrophorese, Galaktosebelastung und Bromthaleintest fielen in beiden Fällen stark pathologisch aus.

Die Lebern der Kinder waren mit 3 QF deutlich vergrößert. Die im September 1973 vorgenommene Leberpunktion erbrachte den Befund eines beginnenden zirrhotischen Umbaus der Leber nach Hepatitis.

Fall 10:

R.P., jetzt 14 Jahre alt

Ende 1967 wurde er wegen Hepatitis epidemica in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt, nach 6wöchigem stationären Aufenthalt als geheilt entlassen.

In der Folgezeit traten rezidivierend posthepatitische Beschwerden auf wie Völlegefühl, Brechreiz und Ekel vor fetten Speisen.

Im März 1971, 4 Jahre nach der akuten Erkrankung, erfolgte ein kurzer ikterischer Schub (Ges.Bil.: 5,0 mg/100 ml), die Leber war um 2 QF deutlich vergrößert.

Im April 1972 nahm die Leberschwellung deutlich zu, der Serum-Bilirubinwert lag bei 1,3 mg/100 ml. Es erfolgte eine Dexamethason-Behandlung. Im September 1972 klagte der Junge erneut über Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz sowie über ein Druckgefühl im Oberbauch. Er hatte ebenfalls sichtbar an Gewicht verloren.

Bei einer Kontrolluntersuchung in unserer Poliklinik ergab sich folgender Befund:

Auffallend blasses Kind in reduziertem AZ und EZ. Leber mit 2 QF deutlich vergrößert. Ein Ikterus bestand nicht.

Labor: GOT: 55, GPT: 25, LDH: 230 , AP: 158, Ges. Bil: 0,7

Die Elektrophorese zeigte eine Erhöhung der Gamma-Globuline.

Eine Leberpunktion wurde von den Eltern abgelehnt.

Fall 11:

R. U., jetzt 1 Jahr alt

Das Mädchen war im Alter von 3 Monaten wegen Hepatitis epidemica in unserer Kinderklinik behandelt worden, es wurde damals eine Cortisontherapie durchgeführt. Das Kind konnte als geheilt nach Hause entlassen werden. Bei einer Kontrolluntersuchung, 3 Monate später, fanden sich deutlich erhöhte Serumferment-Werte mit:

GOT: 47, GPT: 134, LDH: 290. mU/ml

Die Leber war derb und mit 2 QF deutlich vergrößert. Ein Ikterus bestand nicht.

Nach einer erneuten Behandlung mit Cortison normalisierten sich die Werte.

Bereits 1 Monat später - das Kind war jetzt 9 Monate alt - waren die Transaminasen wieder über die Norm angestiegen. Die Leberschwellung war zurückgegangen, die Leber nur noch eben zu tasten. Das Kind wies keine Krankheitssymptome auf und fühlte sich wohl.

In den folgenden Monaten (es wurden alle 4 Wochen Kontrolluntersuchungen durchgeführt) fanden sich Serumferment-Werte, die zwischen "normal" und "stark erhöht" schwankten. Bei unserer letzten Nachuntersuchung konnten keine pathologischen Werte gefunden werden, während noch 8 bzw. 4 Wochen zuvor folgende Befunde vorlagen:

GOT: 97/42, GPT: 85/127, LDH: 290/240, mU/ml

Von einer Leberpunktion haben wir vorläufig, auf Grund des Alters des Mädchens, noch abgesehen.

c) Einteilung der möglichen Verlaufsformen der Hepatitis epidemica

In der Literatur werden, abgesehen von der Restitutio ad integrum, folgende Verlaufsformen unterschieden: (25)

1. Protrahierter Heilungsverlauf
2. Funktionelle Folgeerscheinungen
 - a) Posthepatitische Hyperbilirubinaemie
 - b) Posthepatitis-Syndrom
3. Rezidiv als echte Frühkomplikation
4. Chronische Hepatitis mit möglichem Übergang in eine Zirrhose
5. Akute Leberdystrophie

ad 1. Protrahierter Heilungsverlauf

Es muß davon ausgegangen werden, daß es sich nicht allein um die Alternative Heilung oder Übergang in eine chronische Hepatitis handelt, sondern daß während der Nachuntersuchung allgemein irreguläre Heilungsabläufe erfaßt werden. Dabei gilt es, die protrahierten Fälle zu erkennen, bei denen nicht nur das ikterische, sondern auch das postikterische Stadium verlängert ist. Bei dieser Form der Erkrankung kommt es schließlich zu einer endgültigen Heilung; sie ist von echten Restschäden und chronischer Hepatitis zu unterscheiden.

ad 2. Funktionelle Folgeerscheinungen

- a) Als residuale Funktionsstörung ist die posthepatitische Hyperbilirubinaemie zu werten.

Hier bleibt der Bilirubingehalt des Blutes nach Überstehen der akuten Hepatitis erhöht, während kaum subjektive Beschwerden vorhanden sind. Patho-physiologisch bedeutet dies, daß allein die Bilirubinausscheidung oder die Glukuronsäurebindung gestört ist, nicht jedoch die übrige Funktion der Leber.

b) Im Anschluß an die akute Erkrankung begegnet man häufig dem sogenannten Posthepatitis-Syndrom, bei dem im allgemeinen die Funktionsdiagnostik der Leber normal ausfällt. Die subjektiven Beschwerden bestehen in der Regel in uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Schwäche, Müdigkeit, vasomotorischen Störungen und depressiven Verstimmungen. Diese Befunde sind schwer zu objektivieren und müssen nicht unbedingt mit der vorausgegangenen Hepatitis in Verbindung gebracht werden.

ad 3. Rezidiv als echte Frühkomplikation

Das Rezidiv ist als eine echte Frühkomplikation zu betrachten, das häufig 4 - 6 Wochen nach Abklingen der akuten Phase der Ersterkrankung auftritt. Der Ikterus ist dabei meist intensiver, die Gelbsucht dauert länger als bei der Ersterkrankung und die Enzymaktivitäten zeigen stärker pathologische Werte.

ad 4. Chronische Hepatitis mit möglichem Übergang in eine Zirrhose

Als Folge der nicht ausgeheilten Hepatitis wird die chronisch persistierende und die chronisch aggressive Hepatitis beschrieben. Für die Beurteilung derartiger Zustände ist entscheidend, daß bei chronisch persistierender Hepatitis innerhalb von 1 - 2 Jahren nach akuter Hepatitis, gelegentlich noch später, mit Heilung, zumeist aber Defektheilung, gerechnet werden kann. Die chronisch persistierende Hepatitis zeigt seltener eine Neigung zur Zirrhosebildung. (15)

Die chronisch aggressive Hepatitis verläuft schon primär mit wiederholten dystrophischen Schüben schwerer und geht innerhalb von 1 - 3 Jahren in eine Zirrhose über. (11, 20, 41, 57)

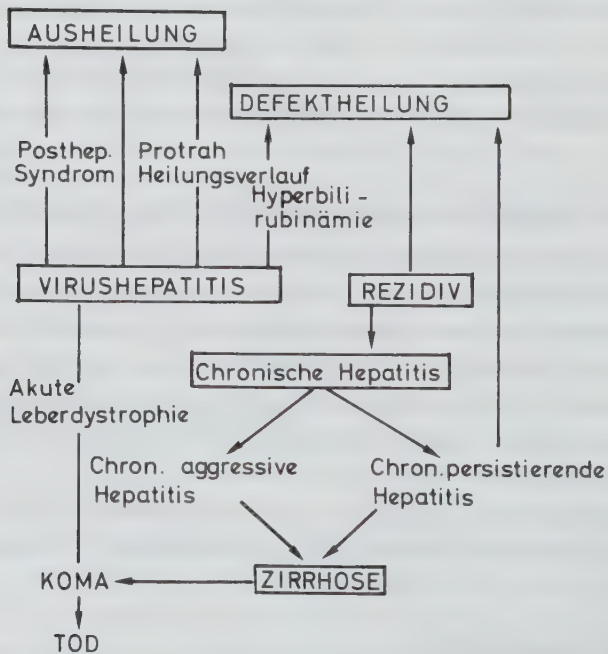
ad 5. Akute Leberdystrophie

Die akute Leberdystrophie kann grundsätzlich bei jedem schweren Leberschaden auftreten. Sie stellt sich am häufigsten bei ausgedehnter nekrotisierender Hepatitis, schweren toxischen Leberschäden und bei Leberzirrhosen jeglicher Genese ein. Sie ist die Folge eines sehr schweren Leberzellschadens, mit Zusammenbruch aller Leberfunktionen und kann zum Coma hepaticum führen.

d) Einteilung der eigenen Ergebnisse der Nachuntersuchung

In einem knappen Übersichtsschema seien die eben diskutierten Verlaufsformen noch einmal zusammengefaßt.

Abb. 3: Mögliche Verlaufsformen einer akuten Virushepatitis



Legen wir diese derzeit gängige Unterteilung unserer Arbeit zugrunde, so lassen sich unsere Beobachtungsfälle wie folgt eingliedern:

Eine RESTITUTIO AD INTEGRUM fand sich bei 97 von 139 nachuntersuchten Kindern (69, 7%)

Die Kinder waren subjektiv beschwerdefrei und die Laborbefunde lagen insgesamt im Normbereich.

Bei der klinischen Untersuchung konnte kein pathologischer Organbefund erhoben werden.

Ein irregulärer, PROTRAHIERTER HEILVERLAUF fand sich nur einmal. (Fall 5, Uwe B.)

Vergleicht man die wesentlichen laborchemischen Befunde dieses Kindes zur Zeit der akuten Erkrankung mit denen bei der Nachuntersuchung (6 Monate später) erhobenen, so ist zu erkennen, daß es sich nicht um ein Rezidiv im Sinne der obigen Definition, sondern um einen verzögerten Heilverlauf handelt.

	<u>Oktober 1969</u>	<u>April 1970</u>
GOT mU/ml	182	60
GPT "	96	24
LDH "	314	270
GLDH "	3,9	2,9
Ges. Bil. (mg/100 ml)	2,70	1,35
BKS	48/96	35/70

Obgleich im Oktober 1969 als geheilt entlassen, kam es bei dem Kind damals wahrscheinlich zu keiner echten restitutio ad integrum.

Eine Posthepatitische HYPERBILIRUBINAEMIE, mit einem Gesamtbilirubin von 1,80 mg/100 ml fand sich nur in einem Fall. Subjektiv war das Kind beschwerdefrei, die übrigen Laborergebnisse waren normal, ein pathologischer Organbefund fand sich nicht.

30 der 139 nachuntersuchten Kinder mit normaler Leberfunktion, klagten über verschiedenste POSTHEPATITISCHE BESCHWERDEN, die nach Häufigkeit in der folgenden Tabelle angeführt sind:

POSTHEPATITIS-SYNDROM: (21,6%)

Abneigung gegen fette Speisen (Fettekel)	30
Inappetenz (mäßiger bis schlechter Appetit)	20
Durchfallsneigung	8
Abneigung gegen Fleisch	7
Erbrechen	6

In 7 unserer Beobachtungsfälle ist eine CHRONISCHE HEPATITIS zu diskutieren.

Im Falle 1 - 4 spielen äußere Faktoren (Medikamenten-Alkoholnoxe, nicht Einhalten von Diät und körperlicher Schonung) eine Rolle, die eine Heilung beeinträchtigen. Eine weitere Differenzierung in chronisch persistierende oder chronisch aggressive Hepatitis ist derzeit hier nicht möglich.

Bei diesen Kindern wurden nach der akuten Erkrankung niemals die laborchemischen Werte kontrolliert. (Der stationäre Aufenthalt liegt 3 bzw. 5 Jahre zurück.)

Hier könnte allein das histologische Ergebnis einer Leberpunktion Aufschluß über das Maß der Leberzellschädigung geben und eine Differenzierung zwischen persistierender und aggressiver Form der chronischen Hepatitis möglich machen.

Die weiteren Heilungsaussichten erscheinen jedoch zweifelhaft. Denn ausschlaggebend für die Prognose sind der Entlassungsbefund des Patienten (ob als geheilt oder nur als gebessert entlassen), sowie seine weitere Führung in der langen Rekonvaleszenz. (2, 20, 23)

In drei unsrer Fälle mit chronischer Hepatitis (Fall 1 - 3) wurden die Geschwister vorzeitig, mit noch pathologischen Laborwerten auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern hin, als nur gebessert entlassen. Dieses Unverständnis der Eltern, sowie die mangelnde Einsicht der inzwischen erwachsenen Jugendlichen in die Notwendigkeit einer lebergerechten und schonenden Lebensweise stellen Risikofaktoren dar, welche die Entwicklung einer chronischen Hepatitis zumindest begünstigt haben.

Im Fall 4 ist die Differenzierung zwischen chronischer Hepatitis und toxischem Leberschaden klinisch nicht möglich. (38)

Zwar wurde das Mädchen derzeit als geheilt aus der Klinik entlassen, seit über einem Jahr wird sie aber wegen einer bekannten Psychose hochdosiert mit Psychopharmaka behandelt.

Nach Kalk et al. (30) zählen Psychopharmaka mit zu den bereits 191 bekannten lebertoxischen Medikamenten, die einen hepato-zellulären Parenchymschaden durch direkte Noxe oder durch Sensibilisierung hervorrufen. Diese Form des Arzneimittelschadens kann gegenüber einer chronischen Hepatitis nur schwierig unterschieden werden. Daher bleibt auch in diesem Fall, bei bereits vorgeschädigter Leber, die Heilungstendenz fragwürdig.

Im Fall des Kindes Andreas P. (Fall 6) ist eine chronisch aggressive Hepatitis mit Übergang in eine hepatische Zirrhose zu diskutieren. Die ätiologische Bedeutung der Virushepatitis in der Zirrhogenese ist durch zahlreiche Untersuchungen gesichert, die Ausbildung der Zirrhose hierbei erfolgt über das Stadium der chronisch aggressiven Hepatitis. (15)

Etwa 15 - 30% der chronisch aggressiven Hepatitis münden in eine spätere Zirrhose ein. (47, 49) Das Intervall zwischen akuter Hepatitis und Zirrhose kann Monate bis viele Jahre betragen. Die klinische Symptomatik kann leer sein, allgemein uncharakteristische Symptome oder die der chronisch aggressiven Hepatitis zeigen.

Die in diesem Fall klinisch auffallende Hepato-splenomegalie (sie wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 20% angegeben) sowie das Fortbestehen der Thrombopenie sprechen für das klinische Bild einer chronisch aggressiven Hepatitis. In Abhängigkeit von der Aktivität des Krankheitsprozesses und der fortgeschrittenen Leberinsuffizienz fallen die Laborbefunde unterschiedlich aus.

Hämatologische Veränderungen bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, wie Anaemie, Leukopenie, Thrombopenie, sowie hämorrhagische Diathesen werden häufig beobachtet. (23)

In den letzten Jahren (seit 1955) wurden jedoch zunehmend auch Fälle in der Literatur beschrieben, bei denen im Verlauf oder unmittelbar im Anschluß an eine akute Hepatitis Panmyelopathien auftraten, die fast immer tödlich endeten. (34, 42)

Ein kausaler Zusammenhang erscheint wahrscheinlich, über den pathogenetischen Mechanismus herrscht jedoch noch weitgehende Unklarheit. (48) Außer in diesem Fall konnte keine Thrombopenie und auch allgemein keine Panzytopenie beobachtet werden.

Im Gegensatz zu den chronischen Formen der Virushepatitis bietet die hepatitische Leberzirrhose dem Beobachter eine Reihe von auffälligen Symptomen, die schon bei der Erstinspektion des Patienten die diagnostischen Überlegungen auf diese Art der Lebererkrankung hinlenken. Bei Andreas waren die charakteristischen Gefäßsterne (arterielle Spider) anzutreffen, in typischer Weise im Gesicht und im Bereich der oberen Hohlvene lokalisiert. Trotz der seit langem bestehenden Thrombozytopenie (40 000 - 75 000/cmm) waren haemorrhagische Haut- und Schleimhautsymptome wie Petechien oder Sugillationen nicht erkennbar. Zur Sicherung der Diagnose, zur Beurteilung des Aktivitätsgrades (Frühstadium oder vollausgebildetes Stadium) und auch zur Verlaufsbeobachtung erscheint uns in diesem Fall die Leberpunktion indiziert.

Definitionsgemäß liegt eine chronische Hepatitis dann vor, wenn die Hepatitis-typischen Entzündungszeichen nach einer Krankheitsdauer von 3 - 8 Monaten - den protrahierten Krankheitsverlauf mit einbezogen - weiter fortbestehen. Die chronisch-aggressive Hepatitis wird, abgesehen von der Zirrhosegefährdung, von dem phasischen, in Schüben auftretenden Verlauf gekennzeichnet.

Im Falle des Kindes R. P. (Fall 10) ist ein solches, in Schüben verlaufendes Krankheitsbild deutlich erkennbar, bei einer Beobachtungszeit von mehr als 4 Jahren. Es läßt daher die Verdachtsdiagnose einer chronisch-aggressiven Hepatitis zu. Der Pathomechanismus und die Ursachen der Chronifizierung sind noch nicht bekannt. Auffallend ist die scheinbare Autonomie des Krankheitsprozesses, insbesondere die der Entzündungsvorgänge, die in diesem Fall durch eine Cortisontherapie nur sehr kurzfristig unterbrochen werden konnte.

Ein ähnliches, in Phasen verlaufendes und Cortisonrefraktäres Krankheitsbild zeigt sich auch im Fall des Kindes R. U. (Fall 11), das den Verdacht einer chronischen Hepatitis zuläßt. Hier beträgt die Beobachtungszeit 9 Monate, ein Rezidiv kann daher ausgeschlossen werden. Die intermittierend ansteigenden Enzyme vom Hepatitis-Typ (Serumtransaminasen)

lassen makroskopisch eine Differenzierung zwischen chronisch aggressiver und persistierender Hepatitis nicht zu. Klinisch kann nur im Hinblick auf die Prognose unterschieden werden, denn die chronisch persistierende Hepatitis ist die benigne, nicht zirrrosegefährdende Verlaufsform, die über Jahre mit unverändertem Befund persistieren kann und bis zur endgültigen Ausheilung quasi "auf der Stelle tritt". Trotz der günstigen Prognose liegt die Gefahr dieser an sich "gutartigen" chronischen Hepatitis in der besonderen Vulnerabilität der Leber. Denn ungünstig und damit die Chronifizierung der Hepatitis fördernd wirkt mit Sicherheit eine Vorschädigung der Leber durch die bekannten Risikofaktoren, wie:

biologische und immunbiologische Krisenzeiten	(15)
zusätzliche (Virus) Infektionskrankheiten	"
fehlende oder nicht ausreichende Frühbehandlung	"
vorbestehende Leberschädigung	"
Alkohol und falsche Ernährung und	"
andere hepatotoxische Noxen.	"

Eine, durch das histologische Bild bestätigte HEPATITISCHE ZIRRHOSE fand sich bei 3 Kindern (Fall 7, 8 und 9). Die klinische und ambulante Behandlung Leberzirrhosekranker wird zu einem immer größeren Problem. Ihre Zahl ist in ständigem Ansteigen begriffen, da auch einer der wichtigsten auslösenden Faktoren, die Hepatitis infektiosa, immer mehr zunimmt. Mindestens ebenso bedeutsam ist die Tatsache, daß durch eine bessere medikamentöse Therapie auch mehr Leberzirrhosekranke das Endstadium einer portalen Hypertension erleben. Dies endet schließlich meist in einem exogenen oder Leberausfallskoma. Leider stehen heute noch keine Arzneimittel zur Verfügung, um den zirrhotischen Umbau und seine wichtigste Komplikation, den Pfortaderhochdruck, wirkungsvoll zu bekämpfen. Die Therapie muß daher weitgehend symptomatisch bleiben. Somit ist die Prognose zirrrosekranker Kinder sehr ungünstig. (1, 11)

Zusammenfassend läßt sich unser Ergebnis wie folgt darstellen:

Unter 139 erfaßten Kindern einer Nachuntersuchung nach Hepatitis epidemica fanden wir:

	N	%
AUSHEILUNG	97	69,7
PROTRAHIERTER HEILVERLAUF	1	0,7
REZIDIV	-	-
HYPERBILIRUBINAEMIE	1	0,7
POST-HEPATITIS-SYNDROM	30	21,6
CHRONISCHE HEPATITIS	7	5,1
ZIRRHOSE	3	2,2
Gesamt:	139	100,0

e) Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist nur bedingt möglich, denn die uns vorliegenden Arbeiten zeigen eine große Variationsbreite hinsichtlich

1. des Umfangs des nachuntersuchten Patientenkollektives
2. der katamnestisch überblickten Zeitspanne
3. der Auswahl der labordiagnostischen Untersuchungsmethoden

Zudem sind auch unterschiedliche epidemiologische Verhältnisse entsprechend wechselnder Erregervirulenz bzw. Immunitätslage Infizierter in Betracht zu ziehen. (38, 39)

Eine weitere Erschwernis beim Vergleich mit anderen Arbeiten ergibt sich in der differierenden Unterteilung der möglichen Hepatitis-Verlaufsformen und deren Zuordnung zu einzelnen Krankheitsbildern.

Die hierdurch zwangsläufig bedingten Unterschiede der Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt, woraus ersichtlich wird, daß ein unmittelbarer Vergleich dieser Arbeiten nur in Bezug auf die Ausheilungsquote sinnvoll erscheint.

Bei kritischer Beurteilung aller angegebenen Ausheilungsquoten zeigt sich, daß diese um so niedriger liegt, je differenzierter die laborchemische Leberdiagnostik betrieben wurde. So fanden Van ter Meulen (60), Scholz-Müller (45) und Trziona (56) Ausheilungsquoten zwischen 85,2% und 90,9%. Sie beschränkten sich bei ihren Nachuntersuchungen nur auf Eiweißlabilitätsproben, Elektrophorese, Transaminasen- und Bilirubinbestimmungen.

Die identische Ausheilungsquote von 69%, die sich bei Stögmann (56) und unseren eigenen Ergebnissen findet, basiert nicht nur auf einer größeren Anzahl laborchemischer Untersuchungen, sondern bezieht zusätzlich aussagekräftige Leberfunktionsprüfungen mit ein.

Der Begriff der posthepatitischen Hepatopathie erscheint uns nicht einheitlich definiert, da er von vielen Autoren in unterschiedlichster Weise mit Merkmalen belegt wurde, wie sie der chronischen Hepatitis, dem protrahierten Heilverlauf und dem Posthepatitis-Syndrom zueigen sein können.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen könnten wir jedem Krankheitsbild einer der oben definierten Verlaufsformen zuordnen und damit auf den unbestimmten Begriff der posthepatitischen Hepatopathie verzichten. Werden die von unseren nachuntersuchten Probanden angegebenen Beschwerden nicht als posthepatitische angesehen, so ergäbe sich bei unserem Kollektiv eine Ausheilungsquote von 91,5%.

Die schwankenden Angaben in der Häufigkeit des Posthepatitis-Syndroms sind in seiner Definition begründet, da nichtobjektivierbare Angaben des Patienten vom Untersucher subjektiv bewertet werden.

Die von Autor zu Autor zum Teil erheblichen Differenzen in der Häufigkeit der chronischen Hepatitis sind nicht nur durch epidemiologische Unterschiede zu erklären.

Neben unterschiedlichen Erregervirulenzen und Immunitätslagen spielen in der Entwicklung einer chronischen Hepatitis sicher auch therapeutische Maßnahmen und vor allem die langfristige Führung der Patienten eine entscheidende Rolle. Ebenso scheint uns der Zeitpunkt des Einsetzens der symptomatischen Therapie für den weiteren Verlauf einer Hepatitis von großer Bedeutung zu sein.

Dies wird besonders bei anikterischen Verlaufsformen der Virus-Hepatitis in Betracht gezogen werden müssen, da mit einer größeren Zeitspanne zwischen Erkrankung und Diagnosestellung zu rechnen ist, bzw. mit einer zu kurzen Behandlungsdauer, da diese erkrankten Kinder oft unter der Diagnose "Sommerdiarrhoe" oder "Grippaler Infekt" laufen.

Tab. 3: Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Autoren

AUTOR	v. t. Meulen (59)	Scholz (45)	Trziona (56, 59)	Seeländer (59)	Stögmänn (56)	Eigene Ergebn.
N	162	325	45	11	225	139
t	25	6	25	-	5-7	12
<u>AUSHEILUNGSQUOTE</u>	85,2	89	90,9	81,8	69,6	69,7
(in %)						
<u>PROTRAHIERTER HEIL-</u>						
<u>VERLAUF:</u>	9,4	1,8	9,1	-	7,5	0,7
(in %)						
<u>HYPERBILIRUBINAEMIE:</u>	1,2	-	0,4	18,2	3,5	0,7
(in %)						
<u>POSTHEPATITIS-SYNDR.:</u>	-	6,9	-	-	10,6	21,6
(in %)						
<u>POSTHEPATITISCHE</u>						
<u>HEPATOPATHIE</u>	11,8	-	9,1	-	8,4	-
(in %)						
<u>CHRONISCHE HEPATITIS:</u>	6,7	0,6	0,5	-	-	5,1
(in %)						
<u>ZIRRHOSE:</u>	0,6	-	-	-	-	2,2
(in %)						
<u>AKUTE LEBER-</u>						
<u>DYSTROPHIE:</u>	2,9	2,7	-	-	-	-
(in %)						

N: Größe des Patientenkollektivs

t: Katamnestic überblickter Zeitraum in Jahren

Art der angestellten Untersuchungen

Van ter Meulen: Eiweißlabilitätsproben, Ges. Bil., GOT, GPT
 Scholz: Eiweißlabilitätsproben, Elpho, Ges. Bil., GOT, GPT
 Trziona: Elpho, Ges. Bil., GOT, GPT
 Seeländer: Nicht bekannt
 Stögmänn: Ges. Bil., Eiweißlabilitätsproben, Elpho, Prothrombinzeit, Faktor II, VII, GOT, GPT, Alk. Phosphatase, Bromthaleintest

Die chronischen Hepatitiden zeigen einen sehr variablen Verlauf, haben eine unterschiedliche Prognose und erfordern daher differenzierte therapeutische Überlegungen, die dem Gesamtbild angepaßt sein müssen. (1)

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die chronisch-aggressiven Hepatitiden mit immunologischen Veränderungen einhergehen, die von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung sind. Zur Erklärung der Vielzahl der auftretenden immunologischen Phänomene gibt es folgende Modellvorstellung: (4)

Ein virusbedingter, infektiöser Initialprozeß setzt lebereigenes Protein frei und bringt dadurch einen immunpathologischen Zweitmechanismus in Gang. Dies würde bedeuten, daß es sich hierbei um immunpathologische Begleitphänomene handelt, die das weitere Krankheitsgeschehen bestimmen. Eine solche immunpathologische Reaktion ist anzunehmen bei Auftreten von Antikörpern gegen mitochondriale Antigene oder zirkulierende LE-Faktoren (Lupoide Hepatitis 20, 49).

Die Entdeckung der genannten immunologischen Phänomene, deren Bedeutung für den Ablauf des Geschehens noch problematisch ist, führte dann dazu, immunsuppressive Substanzen, vor allem Azothioprin, einzusetzen (2, 3, 28).

Doch kann ein endgültiges Urteil über die Erfolge immunsuppressiver Therapie noch nicht abgegeben werden, da die Zahl der beobachteten Fälle noch zu gering ist und Therapieerfolge von eventuellen Spontanremissionen nur schwer abgrenzbar sind (33, 37).

Zudem ist wegen der erheblichen Nebenwirkungen immunsuppressiver Mittel deren Indikation nur bei Versagen einer Kortikoidtherapie gegeben.

Obleich die derzeitige immunsuppressive Therapie noch keine zufriedenstellenden Ergebnisse bringt, wird die Erforschung pathoimmunologischer Vorgänge bei chronischen Lebererkrankungen für Diagnostik und Therapie auch im Kindesalter richtungsweisend sein.

E. Zusammenfassung:

Von 276 Patienten mit überstandener Hepatitis epidemica (in den Jahren 1960 - 1972) konnten 139 zur Feststellung von möglichen Spätschäden 1 - 12 Jahre nach der akuten Erkrankung einer Nachuntersuchung unterzogen werden.

Es ergaben sich dabei folgende Befunde:

- I. In 69,7% (97 Kinder) fand sich eine Restitutio ad integrum. Die Kinder waren subjektiv beschwerdefrei, klinisch konnte kein pathologischer Organbefund erhoben werden und die Laborbefunde lagen im Normbereich.
- II. In 21,6% der Fälle (30 Kinder) zeigte sich ein Posthepatitis-Syndrom, mit insgesamt normalen Leberfunktions-Ergebnissen.
- III. Einen verlängerten Heilungsverlauf der Hepatitis konnten wir nur einmal feststellen; die akute Erkrankung lag damals 6 Monate zurück.
- IV. In 5,1% (7 Kinder) fand sich eine chronische Hepatitis. Bei 4 der Probanden spielen äußere Faktoren (Medikamenten- Alkoholnoxe, nicht Einhalten von Diät und körperlicher Schonung) eine entscheidende Rolle, weswegen die Heilungsaussichten zweifelhaft erscheinen.
- V. Die Ausbildung einer posthepatitischen Zirrhose konnte in 2,2% der Fälle mit Hilfe der Leberbiopsie bestätigt werden.

F. Literaturverzeichnis:

- 1 Alagille, D. Chronic hepatitis in children
Gautier, M. Acta Paediat. Scand., 62 (1973), 566
Hérrouin, C.
Hadchouel, M.
- 2 Becker, K. Immunsuppressive Therapie der chronisch
aggressiven Hepatitis
Mschr. Kinderheilk. 6, (1972), 232
- 3 Becker, K. Langzeit und Dauertherapie der chronischen
Hepatitis
- 4 Berg, P. A. Autoimmune Hepatitiden
Doniach, D. Dtsch. Med. Wschr. 97,(1972), 1486
- 5 Berg, P.A. Immunpathologische Reaktionen bei
akuten und chronischen Lebererkrankungen
unter Berücksichtigung des Australia-
Antigens
- 6 Boericke, H. Hepatitis infektiosa und Serumtransaminasen
Dtsch. Ges. Wes. 21, (1966), 414
- 7 Boivin, P. L'exploration fonctionelle du foie dans les
hepatites virales
Rév. Med. 3, (1968), 123
- 8 Braun, H. J. Serumproteinveränderungen bei Leber-
erkrankungen
Therapiewoche, 34 (1971), 2319
- 9 Brodersen, M. Bedeutung des Australia-Antigens für die
Hepatitisdiagnostik und -prophylaxe
Med. Klin. 66, (1971), 1359

- 38 Müller, R. Die Bedeutung der Antigenämie für den Verlauf der Australia-Antigen positiven Hepatitis
Kreth, H.W.
Deicher, H. Dtsch. Med. Wschr., (1971), 1268
- 39 Müting, D. Zur Epidemiologie und Klinik der
Mehler, G. Hepatitis infektiosa
Dtsch. Med. Wschr., 93, (1968), 1985
- 40 Oldershausen v.H.F. Arzneimittel und Leberschäden
Therapiewoche, 34, (1972), 2339
- 41 Prellwitz, W. Zur Methodik und Bewertung der Leberdiagnostik bei chronischen Lebererkr.
Med. Welt, 24, (1973), 852
- 42 Sauer, O. Panmyelopathie nach Hepatitis
Mschr. Kinderheilk., 121, (1973), 692
- 43 Schneider, W. Australia-Antigen und Transfusionshepatitis
Fröhlich, Ch. Diagnostik, 5, (1972), 213
- 44 Schneidbaur, A. Klinisches Porträt der Virushepatitis
Wien. Med. Wschr., 120, (1970), 184
- 45 Scholz, H. Der Verlauf der Hepatitis infektiosa beim Kind
Müller, D. Kinderärztl. Praxis, 38 (1970), 538
- 46 Schreiter, G. Über die Bedeutung interkurrenter Infekte
Sodtke, G. für den Verlauf der infekt. Hepatitis im Kindesalter
Dtsch. Ges. Wes., 21, (1966), 1465
- 47 Schricker, R. Verlauf und Prognose der Hepatitis epidemica
N. Öst. Z. Kinderheilk., 2, (1957), 29
- 48 Schröter, J. Panmyelopathie nach akuter Hepatitis
Med. Welt, 24, (1973), 1650
- 49 Schuhmacher, K. Chronische Hepatitis: Immunologische Verlaufskontrolle
Diagnostik, 5, (1972), 588

- 50 Seifert, E. Zur Prognose der Virushepatitis
Dittrich, H. Gastroenterologica, 107 (1967), 294
Hölbl, I.
- 51 Sitzmann, F. C. Normalwerte der Alk. Phosphatase
Wendler, H. im Serum bei Kindern
Pädiat. Praxis, 10, (1971), 101
- 52 Sitzmann, F. C. Leberfunktionsproben im Kindesalter
Fortschr. Med., 87 (1969), 417
- 53 Sitzmann, F. C. Lebererkrankungen im Kindesalter
Med. Welt, 24, (1973), 874
- 54 Sonnabend, W. Immunologischer und elektronenmikrosko-
pischer Nachweis des Australia-Antigens
in Fäzes und Urin
Schweiz. Med. Wschr., 102, (1972), 534
- 55 Spahn, U. Zum Verhalten des Estercholesterins im
Eltz, U. Serum bei Hepatitis epidemica im Kindesalter
Z. Kinderheilk., 105, (1969), 226
- 56 Stögmann, W. Katamnestische Untersuchungen der Hepatitis
epidemica im Kindesalter
Arch. Kinderheilk., 177, (1968), 266
- 57 Trad, J. Les formes chroniques de l'hépatite virale
Rév. Med., 3, (1968), 113
- 58 Toulet, J. Etude de la BSP au cours des hépatites
virales
Rév. Med., 3, (1968), 131
- 59 Van ter Meulen Spätprognose der Hepatitis epidemica
im Kindesalter
Arch. Kinderheilk., 163, (1961), 230
- 60 Varay, A. Traitement des hépatites virales
Rév. Med., 3, (1968), 53

61 Vischer, L.

Chronische Hepatitis und Autoantikörper
Diagnostik, 5, (1972), 249

G. ANHANG:

Hepatitis-Nachuntersuchungen (FRAGEBOGEN)

Name:

geb.:

Stationär: von: bis:

1. Aufnahmebefund:

a) Klinisch (Anamnese, Klin. Befund, Leber, Allgemeinbefund, Epidemiologie)

b) Laborbefunde bei Aufnahme:

Bil.:

Fermente:

Blutbild:

Urin:

BKS:

andere Laboruntersuchungen:

c) Entlassungsbefund:

Klinisch:

Laborwerte:

2. Nachuntersuchung:

(Auffällige Besonderheiten? Erbrechen? Speisenunverträglichkeit? Fettverträglichkeit? Welches Fett? Wieviel? Blähungen? Aufstoßen? Enteritis? Obstipationen?)

a. Klinisch:

Gewicht: Größe:

Allgemeinbefinden:

Abdomen: Leber: Milz:

Blutdruck:

Besonderheiten:

b. Laborbefunde:

Harnbefund:

Blutbild:

Thrombozyten: Retikulozyten:

Blutungs- und Gerinnungszeit:

BKS:

Elektrophorese:

Bilirubin im Serum: Alkalische Phosphatase:

Cholesterin im Serum: Cholinesterase:

Funktionsproben: Bromihaleintest: Galaktosebelastung:

Enzyme: GOT: GPT: LDH: GLDH: SDH: IDH:

Bemerkungen über Besonderheiten:

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. F. C. SITZMANN für die freundliche Überlassung des Themas danken, sowie für seine hilfreiche Unterstützung bei der Bearbeitung des Stoffes.

Lebenslauf:

Am 7. April 1947 wurde ich, Gisela Berngruber, als Kind der Eheleute Konrad und Magdalena Berngruber in Stuttgart geboren.

Im April 1953 erfolgte meine Einschulung in die Volksschule in Frankfurt a. Main.

Im April 1957 wechselte ich auf das Gymnasium über und schloß dort im Februar 1966 mit dem Abitur ab.

Im Mai 1966 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander Universität Erlangen immatrikuliert und bestand dort

1967 die naturwissenschaftliche Prüfung und

1969 die ärztliche Vorprüfung.

Für die Trimester 1970/71 erhielt ich von der Französischen Regierung ein Staatsstipendium zum Medizinischen Studium an der Universität Lyon.

Nach meiner Rückkehr nach Erlangen beendete ich mit dem Staatsexamen im Juli 1972 mein Studium.

Anschließend leistete ich bis Oktober 1973 meine Medizinalassistentenzeit im Städt. Krankenhaus in Landsberg/Lech ab.

Am 30. 11. 73 erhielt ich die Approbation und befinde mich seitdem im gleichen Krankenhaus in der Facharztausbildung für Anaesthesie, Intensivmedizin und Wiederbelebung.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990